

Anna Wędrychowicz¹, Hanna Działkowiak¹, Joanna Nazim¹, Krystyna Sztefko²

¹Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Katedry Pediatrii Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

²Zakład Biochemii Klinicznej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Wzrastanie i pokwitanie oraz stężenia IGF-1 i jego białek wiążących IGFBP-1 i IGFBP-3 u dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1

Growing and sexual development and IGF-1, its binding proteins IGFBP-1 and IGFBP-3 in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem pracy była ocena rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1 oraz analiza zmian stężeń insulinopodobnego czynnika wzrostowego 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor-1*) i jego białek wiążących IGFBP-1 i IGFBP-3 (*insulin-like growth factor binding protein*) w trakcie trwania choroby. Oceniano też wpływ sposobu leczenia na stężenia wyżej wymienionych czynników wzrostowych i parametry auksologiczne.

MATERIAŁ I METODY. Do badań włączono 148 chorych na cukrzycę typu 1, leczonych metodą konwencjonalną i metodami wielokrotnych wstrzyknięć insuliny, w wieku 2–22 lat, u których choroba trwała 0–21 lat, i 54 zdrowych rówieśników. Oceniano u nich parametry auksologiczne i dojrzewanie płciowe. Krew do badań pobierano w godzinach 7.30–8.30 rano, na czczo. Surowicze stężenia IGF-1 oznaczano metodą radioimmunologiczną (RIA, *radioimmunoassay*), stężenia IGFBP-1 i IGFBP-3 metodą im-

munoradiometryczną (IRMA, *immunoradiometric assay*) a HbA_{1c} przy użyciu wysoko rozdzielczej chromatografii cieczowej (HPLC, *high performance liquid chromatography*). Do analizy statystycznej wykorzystano test t-Studenta, ANOVA, regresję liniową i wieloczynnikową.

WYNIKI. Wzrost dzieci i młodzieży z cukrzycą nie różnił się istotnie od wzrostu ich zdrowych rówieśników. Przy rozpoznaniu choroby był nieznacznie wyższy niż w grupie kontrolnej, w czasie jej trwania stopniowo się obniżał, by osiągnąć poziom nieistotnie niższy niż u zdrowych rówieśników. Dojrzewanie płciowe dziewcząt i chłopców chorych na cukrzycę przebiegało podobnie, jak u zdrowych rówieśników w polskiej populacji, niezależnie od czasu trwania choroby. Wskaźnik SDS (*standard deviation scores*) dla wzrostu wszystkich badanych był większy niż przewidywany na podstawie wzrostu ich biologicznych rodziców. Stężenia IGF-1 były istotnie niższe, a stężenia IGFBP-3 wyższe u chorych na cukrzycę niż w grupie kontrolnej. Stężenia IGFBP-1 nie różniły się między grupami. Wzrost dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę w okresie przed pokwitaniem korelował ze stężeniami IGF-1, IGFBP-1 i IGFBP-3, u wszystkich chorych na cukrzycę korelował on z dobowym zapotrzebowaniem na insulinę. Stwierdzono również zależność między stężeniami IGF-1 a dobowym zapotrzebowaniem na insulinę oraz wartościami HbA_{1c}. Chorzy leczeni metodą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny byli nieznacznie wyżsi

Adres do korespondencji: Dr med. Anna Wędrychowicz
Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii Collegium Medicum UJ
ul. Wielicka 265, 30–663 Kraków
tel. (0 12) 658 12 77, faks (0 12) 658 10 05
e-mail: miniedzw@cyf-kr.edu.pl

Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, 2, 57–66

Copyright © 2004 Via Medica

Nadesłano: 11.09.2003 Przyjęto do druku: 5.01.2004

Praca finansowana z grantu KBN 4 PO 5E 05 317

i mieli wyższe stężenia IGF-1 oraz niższe stężenia IGFBP-1 niż chorzy leczeni metodą konwencjonalną. WNIOSKI. Wyniki badań sugerują, iż rozwój somatyczny dzieci chorych na cukrzycę typu 1 zależy nie tylko od wpływu czynników genetycznych, ale również od właściwej podaży insuliny, którą najlepiej reguluje metoda intensywnej insulinoterapii, zapewniając prawidłowe stężenia IGF-1 i jego białek wiążących. Chorzy na cukrzycę, u których stężenia IGF-1 są obniżone, mogą osiągnąć wzrost w granicach normy dla wieku dzięki substytucji insuliny na poziomie zapewniającym prawidłowe stężenia IGFBP-1. Warunkują one odpowiednią bioaktywność IGF-1.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, nowo rozpoznana cukrzyca, rozwój somatyczny, dojrzewanie płciowe, IGF-1, IGFBP-1, IGFBP-3, metody insulinoterapii, metaboliczna kontrola cukrzycy

ABSTRACT

INTRODUCTION. The aim of the study was evaluation of the somatic development and sexual maturation of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and estimation of their IGF-IGFBP system at the on-set of diabetes as well as during the progress of the disease. It was also analysed how the methods of insulinotherapy influence estimated growth factors and auxology parameters.

MATERIAL AND METHODS. 148 diabetic patients without other diseases treated with conventional and intensive insulinotherapy with diabetes duration 0–21 years and 54 age-matched healthy children and adolescents 2–22 years old were included into the study. Their somatic and pubertal development were estimated by experienced physician and anthropologist. Blood samples were taken at 7.30–8.30 a.m., after 8h fasting. The serum concentrations of IGF-I were measured by RIA; IGFBP-1 and IGFBP-3 concentrations by IRMA and HbA_{1c} by HPLC method. The data were analysed using test t-Student, ANOVA, linear and multiple regression analyses.

RESULTS. The diabetic patients' height did not differ from the height of healthy children and adolescents. At the onset of diabetes patients were not significantly taller than their healthy contemporaries but with the disease duration progress their growth slowly decreased and finally they reached lower level of height than in the control group (the difference didn't reach statistical significance). Sexual maturation of diabetic patients did not differ from age related healthy polish population independently of diabetes duration. All diabetic and healthy

children's z score of height were higher than z score of mid-parental height. IGF-I concentrations were lower and IGFBP-3 concentrations were higher in diabetic patients than in the control group. IGFBP-1 levels did not differ in both groups. Before the onset of puberty patients' height correlated with IGF-I, IGFBP-1, and IGFBP-3. In all diabetic patients height correlated with insulin requirement. IGF-1 concentrations correlated also with insulin requirement and HbA_{1c}. Diabetic patients treated with intensive insulinotherapy were slightly taller and had higher IGF-1 and lower IGFBP-1 concentrations than patients treated with other methods of insulinotherapy.

CONCLUSIONS. Somatic development of diabetic children depends not only on genetic influence, but also on adequate insulin substitution which could be achieved by intensive insulinotherapy. Despite decreased IGF-I levels, height within normal ranges was attained, probably because of adequate insulin compensation leading to normal IGFBP-1 levels, thus adequate IGF-I bioavailability.

Key words: type 1 diabetes mellitus, diabetes on-set, somatic development, sexual maturation, IGF-1, IGFBP-1, IGFBP-3, methods of insulinotherapy, metabolic control of diabetes

Wstęp

Przed odkryciem insuliny u dzieci chorych na cukrzycę powszechnie obserwowano zaburzenia wzrastania i opóźnienie pokwitania. Zaburzenia te nadal występują u pacjentów z nieprawidłową metaboliczną kontrolą choroby [1]. Ich ekstremalnym wyrazem jest zespół Mauriac — wówczas przy złych wynikach leczenia cukrzycy, obok upośledzenia wzrastania, obserwuje się też powiększenie wątroby i śledziony [2]. W licznych badaniach potwierdzono, że prawidłowy rozwój somatyczny i dojrzewanie płciowe u dzieci chorych na cukrzycę zależą ściśle od właściwej podaży insuliny, a więc od dobrych wyników leczenia choroby [3, 4]. Jednak nadal spotyka się doniesienia o niedoborach wzrostu również wśród pacjentów z dobrze kontrolowaną cukrzycą [5–7]. Prawidłowe, fizjologiczne wzrastanie zależy bowiem od wielu czynników: stanu odżywiania, czynników genetycznych, hormonów tarczycy, hormonów płciowych, insuliny, ale najistotniejsze znaczenie dla tego procesu ma oś somatotropowa, czyli oś hormon wzrostu-insulinopodobny czynnik wzrostowy 1, (GH-IGF-1, *growth hormone — insulin-like growth factor-1*) [8]. Aby zbadać biodostępność IGF-1 można

bezpośrednio oznaczyć jego stężenie w krwi obwodowej, jak również pośrednio określić stężenie jego białek wiążących — IGFBP. W okresie intensywnych badań nad działaniem czynników wzrostowych bardzo istotne wydaje się poznanie tego zjawiska u dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1. Właściwa diagnoza i leczenie zaburzeń wzrastania w tej grupie pacjentów są jednym ze środków poprawiających jakość ich życia. Prawidłowy rozwój oraz zapobieganie odległym powikłaniom są głównymi celami leczenia dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1, tym bardziej że w naszym kraju obserwuje się ostatnio znaczny wzrost zapadalności na tę chorobę właśnie w tej grupie wiekowej [9].

Interesującym zagadnieniem jest również wzrost dzieci w momencie rozpoznania cukrzycy. Niektórzy autorzy obserwowali pewne zaburzenia wzrastania przed ujawnieniem się choroby [10–12]. Bloom wysunął hipotezę, że szybkie tempo wzrastania może być wręcz czynnikiem ryzyka wystąpienia cukrzycy u dzieci [13]. W innych badaniach wykazano, że również szybki wzrost płodu może być czynnikiem ryzyka rozwoju tej choroby w życiu pozałożowym [14].

Celem pracy była analiza rozwoju somatycznego oraz dojrzewania płciowego dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1 oraz ocena insulinopodobnego czynnika wzrostowego 1 — IGF-1 i jego białek wiążących: białka wiążącego insulinopodobne czynniki wzrostowe 1 i 3, IGFBP-1 i IGFBP-3 w trakcie trwania choroby i tuż po jej rozpoznaniu. W pracy oceniano też wpływ sposobu leczenia cukrzycy na stężenia wyżej wymienionych czynników wzrostowych i parametry auksologiczne.

Materiał i metody

Pacjenci

Badania prowadzono od stycznia 1998 roku do kwietnia 2000 roku. Włączono do nich 148 chorych na cukrzycę typu 1 bez innych współistniejących chorób, 80 dziewcząt i 68 chłopców w wieku 2–22 lat, średnio 13,7 roku ($SD \pm 5,9$), będących pacjentami Kliniki Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie oraz 54 zdrowych rówieśników, 31 dziewcząt i 23 chłopców. Wszyscy rodzice uczestników badania oraz młodzież, która ukończyła 14. rok życia, wyrazili świadomą, pisemną zgodę na udział w badaniach. Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej *Collegium Medicum* UJ na przeprowadzenie badania.

W grupie chorych na cukrzycę łącznie 47 osób (24 dziewczęta i 23 chłopców) w wieku 2–16,5 lat,

średnio 8,5 roku ($SD \pm 4,5$), włączono do badania w chwili rozpoznania choroby. Czas trwania cukrzycy u pozostałych pacjentów wynosił 0,5–21 lat, średnio 4,7 roku ($SD \pm 3,2$). Średnia wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) u wszystkich chorych na cukrzycę wynosiła 9,96% ($SD \pm 2,3$).

Chorych na cukrzycę leczono insulinami ludzkimi o krótkim i średnio długim czasie działania, a niektórych również analogami insuliny LisPro. Dzieciom i młodzieży z nowo rozpoznaną cukrzycą podawano insulinę krótkodziałającą we wlewie dożylnym. U 27 dzieci (26,7% pacjentów) dłużej chorujących stosowano metodę konwencjonalnej insulinoterapii (2 wstrzyknięcia na dobę), u pozostałych — metodę wielokrotnych wstrzyknięć, przy czym u 44 pacjentów (43,6%) były to 3 iniekcje insuliny, a u 30 pacjentów, głównie młodzieży (29,7%), więcej niż 3 wstrzyknięcia insuliny na dobę. Zapotrzebowanie na insulinę wynosiło 0,08–1,73 j./kg na dobę.

Auksologia oraz ocena dojrzewania płciowego

Pomiary somatometryczne wykonywano za pomocą stadiometru i wagi wskaźnikowej, zgodnie z obowiązującą techniką pomiarową. Wzrost oceniano z dokładnością do 0,1 cm, masę ciała mierzono z dokładnością do 0,1 kg. Wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) obliczano jako iloraz masy ciała w kg i kwadratu wzrostu w m. Prognozę wzrostu opartą na wzroście rodziców (MPH, *mid-parent height*) obliczano, uwzględniając wzrosty biologicznej matki i biologicznego ojca według odpowiednich dla płci siatek centylowych.

Zaawansowanie rozwoju płciowego oceniał jeden lekarz, posługując się skalą Tannera. Objętość jąder mierzono przy użyciu orchidometru Pradera. Jeżeli stwierdzono różnicę w objętości jąder, do pomiarów wybierano większe z nich. Objętość jądra wynoszącą 4 ml przyjęto jako początek pokwitania.

Nie oceniano dokładnie rozwoju płciowego w grupie kontrolnej ze względów psychologicznych. Do obliczeń SDS (*standard deviation scores*) używano polskich norm populacyjnych oraz siatek centylowych dla dziewcząt i chłopców według prof. Milicerowej [15].

Metody biochemiczne

Próbki krwi do badań pobierano z żył dołu łokciowego między 7.30 a 8.30 rano (10 godzin po ostatnim posiłku). U osób z nowo rozpoznaną cukrzycą krew do badań pobierano przed wdrożeniem insulinoterapii. Po odwirowaniu surowicy była ona przechowywana w temperaturze -20°C do czasu wykonania oznaczeń. Stężenia IGF-1 oznaczano

metodą radioimmunologiczną RIA (Bio-Source, Belgium), a stężenia białek wiążących IGFBP-1 i IGFBP-3 metodą immunoradiometryczną IRMA (DSL, USA). Stężenie HbA_{1c} oznaczano metodą wysoko rozdzielczej chromatografii cieczowej HPLC za pomocą aparatu firmy Bio-Rad (norma laboratorium 4,6–6,3%). Wszystkie oznaczenia wykonywano zgodnie z zaleceniami producentów zestawów.

Analiza statystyczna

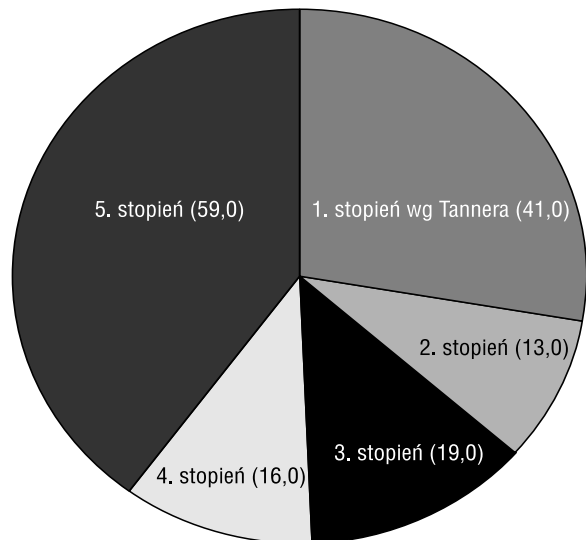
Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu *Statistica* (StatSoft, Inc., USA). Wyniki przedstawiono jako średnie z odchyleniami standardowymi \pm SD lub mediany. Aby wykluczyć zależności otrzymanych wyników od wieku pacjentów, użyto SDS dla określenia wzrostu i IGF-1. Do obliczeń z *scores* posłużono się normami antropometrycznymi z populacyjnych badań warszawskich [15] oraz normami Pracowni Izotopowej Instytutu Pediatrii dla IGF-1.

Do analizy statystycznej różnic między badanymi grupami w zakresie poszczególnych parametrów posłużono się testem *t*-Studenta dla zmiennych niezwiązanych lub analizą wariancji ANOVA, a następnie testem Scheffego. Zależności między badanymi parametrami oceniano za pomocą funkcji regresji liniowej. Wykorzystano test regresji wielorakiej, aby wykazać niezmiennie zależności między różnymi czynnikami. Za poziom istotności przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

Dane somatometryczne chorych na cukrzycę i ich zdrowych rówieśników podano w tabeli 1. Zaawansowanie rozwoju płciowego dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1 przedstawiono na rycinie 1.

Wzrost dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę nie różnił się istotnie statystycznie od wzrostu badanych z grupy kontrolnej. W czasie trwania choroby obserwowano jednak wyraźną tendencję spadkową tempa wzrastania. W chwili rozpoznania cukrzycy cho-



Rycina 1. Zaawansowanie dojrzewania płciowego w grupie dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1; liczbę osób na poszczególnych stopniach rozwoju podano w nawiasach

rzy byli nieistotnie wyżsi niż ich zdrowi rówieśnicy. Wraz z czasem trwania choroby średnia zmiana odchylenia standardowego, określana jako *z score*, dla wzrostu stopniowo się obniżała, by ostatecznie osiągnąć nieistotnie niższą wartość u młodzieży chorej na cukrzycę w porównaniu z ich zdrowymi rówieśnikami (ryc. 2).

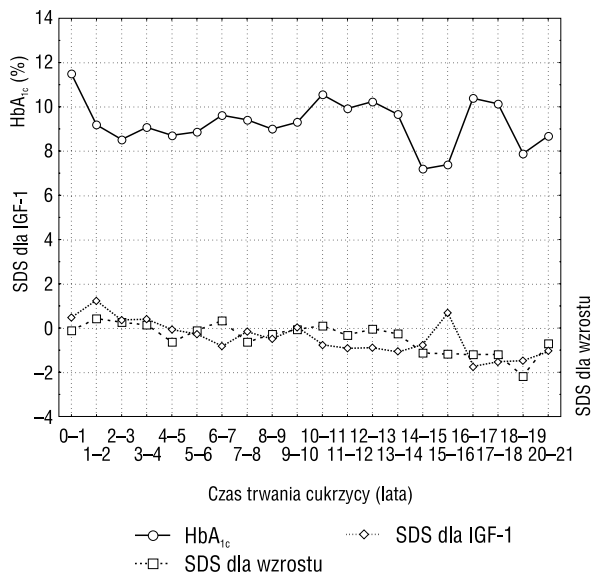
W przeciwieństwie do wzrostu, masa ciała dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę w chwili jej rozpoznania była istotnie niższa niż w grupie zdrowych rówieśników. W czasie trwania choroby pacjenci systematycznie przybierali na wadze, co odzwierciedla istotny wzrost BMI ($p < 0,001$). Poza momentem rozpoznania choroby nie stwierdzono statystycznych różnic w zakresie BMI między chorymi na cukrzycę a grupą kontrolną.

Dojrzewanie płciowe młodzieży chorej na cukrzycę przebiegało zgodnie z normami populacyjnymi

Tabela 1. Średnie \pm SD wartości parametrów somatometrycznych oraz stężeń IGF-1 i jego białek wiążących IGFBP-1 i IGFBP-3 w surowicy krwi u dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1 i ich zdrowych rówieśników

	Chorzy na cukrzycę	Grupa kontrolna	p
SDS dla wzrostu	-0,17 \pm 1,2	-0,19 \pm 1,3	0,91
BMI [kg/m ²]	19,46 \pm 3,7	20,28 \pm 6,3	0,27
IGF-1 [ng/ml]	316,7 \pm 159,1	438,96 \pm 158,7	< 0,001
IGFBP-1 [ng/ml]	85,8 \pm 67,1	85,3 \pm 57,1	0,96
IGFBP-3 [μ g/ml]	6,14 \pm 2,7	4,15 \pm 0,9	< 0,001

SDS (standard deviation scores); BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; IGF-1 (insulin-like growth factor-1) — insulinopodobny czynnik wzrostowy 1; IGFBP (insulin-like growth factor binding protein) — białko wiążące, insulinopodobny czynnik wzrostowy



Rycina 2. Średnie wartości HbA_{1c}, SDS dla wzrostu i SDS dla IGF-1 u dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1

Tabela 2. Średnie \pm SD wieku pojawienia się cech pokwitania (czyli drugiego stopnia dojrzewania płciowego, wg skali Tannera) u dzieci chorych na cukrzycę typu 1 oraz u zdrowych dziewcząt i chłopców w populacji polskiej

	Chorzy na cukrzycę	Grupa kontrolna*	p
Dziewczęta	11,6 \pm 1,7	11,63 \pm 1,16	0,98
Chłopcy	12,8 \pm 1,2	12,78 \pm 0,99	0,96

Dane z badań populacyjnych prof. Milicerowej [15]

zarówno w chwili ujawnienia się choroby, jak i w czasie jej trwania (tab. 2).

Aby odpowiedzieć na pytanie, jaki wpływ na wzrost chorych na cukrzycę ma wzrost ich biologicz-

nych rodziców, analizowano zależności między SDS dla aktualnego wzrostu pacjentów i SDS dla prognozy wzrostu obliczonej na podstawie wzrostu rodziców. Stwierdzono, że z score dla prognozy wzrostu uwzględniającej wzrost rodziców jest istotnie niższy niż z score dla wzrostu dzieci chorych na cukrzycę ($p < 0,008$). Różnice były wyraźniejsze w chwili ujawnienia się choroby niż w dalszym jej przebiegu, mimo że SDS dla MPH były niemal takie same u pacjentów na początku choroby, jak i po wielu latach jej trwania. Podobnie niższe z score dla wzrostu prognozowanego na podstawie wzrostu rodziców stwierdzono u zdrowych dzieci i młodzieży.

Równocześnie z analizą rozwoju somatycznego oceniano surowicze stężenia IGF-1 i jego białek wiążących IGFBP-1 oraz IGFBP-3 u dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę, a także u ich zdrowych rówieśników. U chorych na cukrzycę stężenia IGF-1 było istotnie statystycznie niższe, a stężenia IGFBP-3 wyższe niż w grupie kontrolnej. Stężenia IGFBP-1 były podobne w obu grupach (tab. 1).

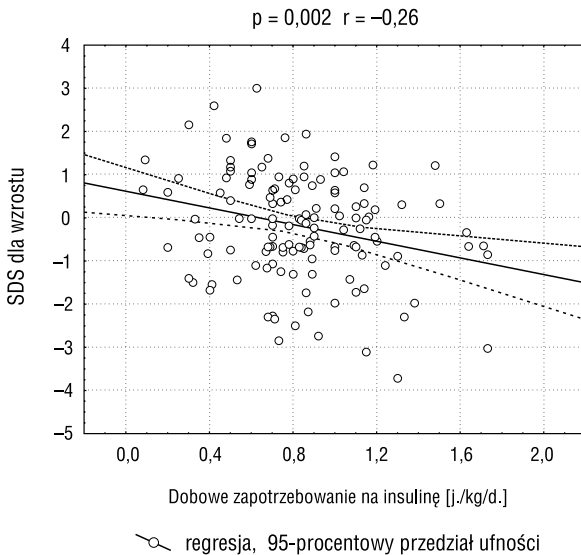
W celu porównania stężeń IGF-1 i jego białek wiążących w grupach dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę w momencie jej zdiagnozowania, czyli pacjentów nieleczonych i po dłuższym czasie trwania choroby, posłużono się wartościami z score dla IGF-1, aby uniknąć zależności tego czynnika od wieku i płci pacjentów. U dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą SDS dla IGF-1 i stężenia IGFBP-3 były statystycznie niższe, zaś stężenia IGFBP-1 były istotnie wyższe niż u osób chorujących na cukrzycę przynajmniej 2 lata. Równocześnie wartości HbA_{1c} były istotnie statystycznie wyższe u pacjentów z nowo zdiagnozowaną cukrzycą niż u chorujących dłużej (tab. 3).

U wszystkich chorych na cukrzycę wartości SDS dla wzrostu korelowały z dobowym zapotrzebowaniem na insulinę (ryc. 3) oraz z wartościami SDS dla MPH ($r = 0,38$; $p < 0,001$).

Tabela 3. Średnie \pm SD wartości parametrów auksologicznych oraz surowiczych stężeń IGF-1, IGFBP-1 i IGFBP-3 u pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą oraz u chorujących przynajmniej 2 lata

	Nowo rozpoznana cukrzyca	Cukrzyca trwająca ≥ 2 lata	p
SDS dla wzrostu	-0,11 \pm 1,3	-0,3 \pm 1,3	0,7
BMI [kg/m ²]	15,85 \pm 1,3	21,43 \pm 3,0	< 0,001
SDS dla IGF-1	-0,49 \pm 1,47	0,46 \pm 0,94	< 0,001
IGFBP-1 [ng/ml]	117,8 \pm 42	77,3 \pm 74	< 0,004
IGFBP-3 [μ g/ml]	5,24 \pm 2,4	6,37 \pm 2,6	0,02
SDS dla MPH	-0,57 \pm 0,9	-0,61 \pm 8,3	0,87
HbA _{1c} (%)	11,5 \pm 2,8	9,3 \pm 1,7	< 0,001

SDS (standard deviation scores) — SDS dla wzrostu; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; IGF-1 (insulin-like growth factor-1) — insulinopodobny czynnik wzrostowy 1; HbA_{1c} — hemoglobina glikowana; IGFBP (insulin-like growth factor binding protein) — białko wiążące, insulinopodobny czynnik wzrostowy



Rycina 3. Zależność między wzrostem a dobowym zapotrzebowaniem na insulinę u dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1

Stwierdzono zależność między surowiczym stężeniem IGF-1 a wiekiem pacjentów ($r = 0,37$; $p < 0,001$), stopniem rozwoju płciowego według skali Tannera ($r = 0,46$; $p < 0,001$), wzrostem ($r = 0,52$; $p < 0,002$), zapotrzebowaniem na insulinę ($r = 0,25$; $p < 0,004$) oraz stężeniami HbA_{1c} ($r = -0,22$; $p < 0,009$). Aby wiarygodnie ocenić, jaki wpływ na stężenie IGF-1 ma zapotrzebowanie na insulinę oraz stężenie HbA_{1c}, do analizy statystycznej zastosowano metodę regresji wieloczynnikowej, usuwając w ten sposób silną interferencję czynników, takich jak wiek i płeć pacjentów. Mimo to obserwowano silną zależność między wskaźnikami metabolicznej kontroli choroby a stężeniami IGF-1 w surowicy krwi ($r = -0,19$; $p = 0,12$ dla HbA_{1c} i $r = 0,27$; $p < 0,0001$ dla dobowego zapotrzebowania na insulinę).

Stężenia IGFBP-1 u chorych na cukrzycę korelowały ze wzrostem pacjentów ($r = -0,21$; $p = 0,003$), dobowym zapotrzebowaniem na insulinę ($r = -0,21$; $p = 0,027$) oraz stężeniami IGF-1 ($r = -0,41$; $p < 0,0001$). Stężenia IGFBP-3 korelowały tylko ze wzrostem pacjentów ($r = 0,23$; $p = 0,006$) oraz stężeniami IGF-1 ($r = 0,49$; $p < 0,0001$) w grupie dziewcząt i chłopców chorych na cukrzycę.

Przeprowadzono także analizę stężeń IGF-1 w grupie chorych na cukrzycę przed i w trakcie pokwitania. U dzieci przed rozpoczęciem dojrzewania płciowego SDS dla IGF-1 było znacząco wyższe, średnio $0,84 \pm 1,5$, niż u dzieci i młodzieży o wyższym stopniu dojrzewania, u których SDS dla IGF-1 wynosiło średnio $-0,36 \pm 1,0$ ($p < 0,0001$). Zależności

między wartościami stężeń IGF-1, HbA_{1c} i dobowym zapotrzebowaniem na insulinę były podobne zarówno przed, jak i w czasie pokwitania. Zwracała uwagę jedynie silniejsza zależność IGF-1 od zapotrzebowania na insulinę ($r = 0,41$; $p < 0,001$) w wieku przedpokwitaniowym niż później ($r = 0,22$; $p = 0,01$). U dzieci chorych na cukrzycę przed rozpoczęciem dojrzewania stwierdzono istotne korelacje IGF-1 ($r = 0,26$; $p < 0,0001$) i jego białek wiążących ze wzrostem ($r = -0,6$; $p < 0,0001$ dla IGFBP-1 i ($r = 0,46$; $p = 0,003$ dla IGFBP-3), których nie obserwowano u pacjentów w trakcie pokwitania.

Analizując wpływ sposobu leczenia cukrzycy na rozwój somatyczny pacjentów oraz działanie systemu IGF-1 i jego białek wiążących, nie stwierdzono żadnych różnic w zakresie wartości SDS dla wzrostu, BMI oraz wartości SDS dla MPH między grupami pacjentów leczonych metodą konwencjonalną i metodami wielokrotnych wstrzyknięć (tab. 4). Jednak u dzieci leczonych metodą konwencjonalnej insulinoterapii stężenia IGF-1 były istotnie niższe, a stężenia IGFBP-1 wyższe niż u dzieci i młodzieży leczonych metodą wielokrotnych wstrzyknięć. Równocześnie w grupie tej stwierdzono istotnie wyższe wartości HbA_{1c}. Surowicze stężenia IGF-1 były najwyższe u pacjentów, u których stosowano więcej niż 3 wstrzyknięcia insuliny na dobę. Oni też byli nieznacznie wyżsi od swoich rówieśników leczonych innymi metodami insulinoterapii i mieli najniższe wartości HbA_{1c}.

Dyskusja

W pracy oceniono rozwój somatyczny dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę oraz analizowano zmiany stężeń IGF-1 i jego białek wiążących w tej grupie pacjentów. Chociaż cukrzyca jest chorobą znaną od wieków, a od dziesiątek lat wiadomo, jakie są skuteczne metody jej metabolicznej kontroli, nadal wielu autorów obserwuje zaburzenia wzrastania u dzieci z cukrzycą [2, 3, 5, 8]. Postawiono różne hipotezy, dotyczące przyczyn tych nieprawidłowości, takie jak: zaburzenia kostnienia, późny początek pokwitania, niedobór składników odżywczych dostarczanych do tkanek czy też niedobór pewnych hormonów, w tym insuliny i czynników wzrostowych. Niektóre z tych hipotez nie znajdują jednak potwierdzenia w obserwacjach klinicznych, prowadzonych przez wielu autorów, zajmujących się populacją dzieci i młodzieży chorujących na cukrzycę. Z badań Wiskę wynika, że wykazywane w grupie młodzieży chorej na cukrzycę zaburzenia kostnienia nie mają istotnego wpływu na opóźnienie ich wzrastania ani pokwitania [16]. Również Salerno nie obserwował żadnych zaburzeń dojrzewania u dzieci chorych na cu-

Tabela 4. Parametry auksologiczne, IGF-1 i jego białka wiążące IGFBP-1 i IGFBP-3 oraz wyniki metabolicznej kontroli cukrzycy w zależności od stosowanej metody insulinoterapii u dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1

	Metoda konwencjonalna	3 wstrzyknięcia insuliny na dobę	Wielokrotne wstrzyknięcia insuliny	P
SDS dla wzrostu	-0,21 ± 1,1	-0,31 ± 1,4	0,11 ± 1,2	0,26
BMI [kg/m ²]	19,1 ± 2,9	21,4 ± 2,8	21,1 ± 3,2	0,94
IGF-1 [ng/ml]	271,8 ± 150,1	325,7 ± 165,7	378,0 ± 141,6	< 0,007
SDS dla IGF-1	-0,44 ± 0,7	-0,41 ± 1,2	-0,14 ± 1,1	0,045
IGFBP-1 [ng/ml]	92,2 ± 55,8	83,7 ± 70	82,2 ± 81	< 0,77
IGFBP-3 [μg/ml]	6,08 ± 2,65	5,88 ± 2,54	6,58 ± 2,51	0,46
SDS dla MPH	-0,57 ± 0,9	-0,62 ± 0,9	-0,59 ± 1,0	0,98
HbA _{1c} (%)	9,5 ± 1,6	9,0 ± 1,6	8,9 ± 1,7	< 0,04
Zapotrzebowanie na insulinę [j./kg/d.]	0,76 ± 0,33	0,88 ± 0,33	0,87 ± 0,34	0,16

SDS (standard deviation scores) SDS dla wzrostu; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; IGF-1 (insulin-like growth factor-1) — insulinopodobny czynnik wzrostowy 1; HbA_{1c} — hemoglobina glikowana; IGFBP (insulin-like growth factor binding protein) — białko wiążące, insulinopodobny czynnik wzrostowy

krzycę, mimo że występowały u nich opóźnienia w rozwoju somatycznym [6]. Wyniki badań autorów wykazały, że tempo wzrastania dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę ma tendencję do stopniowego obniżania się w trakcie trwania choroby w stosunku do wzrastania zdrowej populacji, chociaż różnice te nie były istotne statystycznie (ryc. 2). Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie masy ciała między chorymi na cukrzycę a ich zdrowymi rówieśnikami, z wyjątkiem osób z nowo rozpoznaną cukrzycą, u których wyraźny niedobór masy ciała wynika z ostrego początku choroby, charakteryzującego się wzmożonym katabolizmem, podobnie jak w niedożywieniu. W badaniach autorów, podobnie jak w przytoczonych powyżej pracach Wiske i Salerno, wykazano, że dojrzewanie płciowe u chorych na cukrzycę przebiega tak jak w grupie zdrowych rówieśników w polskiej populacji [6, 16]. Tymczasem praca zaprezentowana przez Prochorow i jej współpracowników donosi o zaburzeniach dojrzewania płciowego u polskich dziewcząt chorych na cukrzycę i jako ich przyczynę wskazuje na niedostateczną kontrolę metaboliczną [4].

Pomimo braku znaczących zaburzeń w rozwoju somatycznym dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1, obserwowano istotne różnice w stężeniach IGF-1 i jego białek wiążących w różnych grupach pacjentów. Stężenia IGF-1 były w całej badanej grupie niższe niż w grupie ich zdrowych rówieśników. Potwierdzają to również doniesienia Maes i Tana [17, 18]. Sugeruje się, że w cukrzycy istnieje specyficzna, receptorowa oporność na działanie hormonu wzrostu GH, co wiąże się z niedoborem lub nieprawidłową aktywnością insuliny [19, 20]. Stęże-

nie białka wiążącego hormon wzrostu w krwi obwodowej, będącego rozpuszczalną formą receptora dla GH, jest niższe u chorych na cukrzycę typu 1 niż u osób zdrowych [21–23]. Równocześnie u dzieci chorych na cukrzycę obserwuje się wzmożone wydzielanie hormonu wzrostu [24]. Uważa się, iż u podstaw tego zjawiska leży specyficzna dysfunkcja podwzgórza, objawiająca się zaburzeniami regulacji produkcji i wydzielania hormonu uwalniającego hormon wzrostu GHRH oraz czynnika hamującego uwalnianie somatotropiny SRIF [25]. Równocześnie aktywność IGF-1, poprzez który hormon wzrostu wykazuje swoje działanie somatotropowe, jest regulowana przez białka wiążące insulinopodobne czynniki wzrostowe. Pozostające w granicach normy stężenia IGFBP-1 u badanych pacjentów mogą pośrednio wskazywać na prawidłową bioaktywność IGF-1, co również sugeruje w swojej pracy Zachrisson [1]. Hipotezę tę potwierdzono w obserwacjach klinicznych, ponieważ rzeczywiście nie stwierdzono istotnych zaburzeń wzrastania u chorych na cukrzycę. Wysokie stężenia IGFBP-3, które pełni funkcję magazynu dla IGF-1, również może wskazywać, że niedobór IGF-1 w surowicy krwi dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę nie wpływał znacząco na jego bioaktywność [26].

Merimee przedstawił inne wyniki badań, dotyczące IGF-1, które przeprowadził w grupie chorych na cukrzycę typu 1 [27]. Chorzy, u których jednocześnie stwierdzano retinopatię proliferacyjną, mieli znacząco wyższe stężenia IGF-1 niż osoby zdrowe. Przypuszcza się, że zaburzenia działania osi GH-IGF oraz systemu IGF-1 i jego białek wiążących mogą być odpowiedzialne za rozwój retinopatii cukrzycowej,

szczególnie u pacjentów, u których dochodzi do szybkiej poprawy metabolicznej kontroli choroby. Chantelau zaobserwował progresywną retinopatię u pacjenta z zespołem Mauriac, u którego zastosowano ekstremalnie intensywną insulinoterapię [28]. Z badań autorów wynika, że dzieci i młodzież leczeni metodą intensywnej insulinoterapii, czyli wielokrotnych wstrzyknień insuliny w ciągu doby, mieli znacznie wyższe stężenia IGF-1 w surowicy krwi niż pacjenci leczeni metodą konwencjonalną oraz ci, którzy otrzymywali insulinę 3-krotnie w ciągu doby. Również stężenia IGFBP-3 były u nich wyższe niż u pozostałych, a co najistotniejsze z klinicznego punktu widzenia, byli oni nieznacznie wyżsi od rówieśników chorych na cukrzycę leczonych mniej intensywnie. Podobne wyniki uzyskano w badaniach Rudolfa [29]. Wartości HbA_{1c} oraz IGFBP-1 były niższe niż u pacjentów leczonych metodą konwencjonalną. Trzeba jednak zauważyć, że wartości HbA_{1c} u pacjentów stosujących intensywną insulinoterapię były wyższe niż przedstawiane przez Merimee i Chantelau, ale w tej grupie nie obserwowano w ogóle mikroangiopatii [27, 28]. Wyniki badań autorów niniejszej pracy pozwalają na sformułowanie przypuszczenia, że optymalna substytucja insuliny, którą zapewnia metoda wielokrotnych wstrzyknień, jest najistotniejszym czynnikiem wpływającym na produkcję i działanie IGF-1. Potwierdzają to również obserwacje autorów dotyczące istotnych zależności między stężeniami IGF-1 a stężeniami HbA_{1c}, jak również zależności wzrostu osiąganego przez pacjentów od ich dobowego zapotrzebowania na insulinę. Podobne wyniki badań zależności wzrostu od zapotrzebowania na insulinę przedstawił Hjelt [7]. W badaniach autorów stwierdzono istotną zależność między stężeniami IGFBP-1 a dobowym zapotrzebowaniem na insulinę, co wydaje się oczywiste z uwagi na przedstawiane wcześniej przez Suikkari zjawisko supresji produkcji tego białka w wątrobie przez insulinę oraz odwrotnie proporcjonalnej zależności między stężeniami insuliny i IGFBP-1 w surowicy krwi [30].

Stwierdzone przez autorów silne korelacje IGF-1 z dobowym zapotrzebowaniem na insulinę oraz istotne zależności wzrostu od stężeń IGF-1 i jego białek wiążących w okresie przedpokwitaniowym mogą wskazywać na to, że pacjenci w tym wieku są znacznie bardziej narażeni na zaburzenia wzrastania spowodowane niedostatkami insuliny niż w trakcie dojrzewania płciowego. W czasie pokwitania istotną rolę w procesie wzrastania oraz prawidłowego działania systemu IGF-1 i jego białek wiążących odgrywają także hormony płciowe. Prawdopodobnie dlatego u pacjentów w okresie dojrzewania nie stwierdzono

istotnych korelacji tych czynników ze wzrostem. Podobne spostrzeżenia na podstawie wyników badań przedstawili też Wise [3] i Rogers [31], którzy obserwowali istotne zależności między stężeniami IGF-1 a HbA_{1c} tylko w trakcie pokwitania. Inne wyniki przedstawił Munoz, który wykazał korelacje IGF-1 i IGFBP-1 z HbA_{1c} tylko przed pokwitaniem i nie stwierdził żadnych zależności między IGFBP-3 a HbA_{1c} [32]. Swoje obserwacje również próbował tłumaczyć silnym działaniem hormonów płciowych w trakcie dojrzewania. Podobnie jak w badaniach autorów, Strasser-Vogel obserwowała istotne zależności wzrostu od IGF-1 tylko w okresie przedpokwitaniowym, mimo że nie stwierdziła różnic SDS dla wzrostu przed i w trakcie dojrzewania [33]. Takie same spostrzeżenia dotyczące zdrowych dzieci i młodzieży przedstawił Blum [34]. Wykazane przez autorów niniejszej pracy wyraźne różnice wartości SDS dla IGF-1 przed i w trakcie pokwitania miały też odzwierciedlenie kliniczne, bowiem w czasie pokwitania obserwowano tendencję do obniżania się tempa wzrostu chorych na cukrzycę (ryc. 2). Wyniki te są zgodne z doświadczeniem klinicznym. Na jego podstawie można potwierdzić, że u młodszych pacjentów przed rozpoczęciem dojrzewania płciowego łatwiej jest uzyskać dobre wyniki kontroli metabolicznej cukrzycy niż u dzieci starszych i młodzieży, u których nawet wprowadzenie metody wielokrotnych wstrzyknień insuliny w ciągu dnia często nie pozwala uzyskać optymalnych stężeń HbA_{1c} (tab. 4).

W przedstawionym materiale klinicznym, u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną cukrzycą zaobserwowano nieznacznie wyższy wzrost niż u ich zdrowych rówieśników i u równolatków z długo trwającą cukrzycą. Podobne i dodatkowo istotne zależności przedstawił w swoim doniesieniu Price [10]. U dzieci chorych na cukrzycę poniżej 14. roku życia takie same obserwacje poczynił też Songer [12]. Zjawisko to próbowano wyjaśniać w różnoraki sposób. W jednym ze swoich ostatnich doniesień Bloom i Dalquist, którzy wymieniają przyspieszone tempo wzrastania jako jeden z czynników ryzyka ujawnienia się cukrzycy w wieku dziecięcym, sugerują, że szybkie wzrastanie zależne od czynników genetycznych oraz działanie wielu hormonów może wzmacniać obwodowe zapotrzebowanie na insulinę i w efekcie spowodować jej względny niedobór oraz wystąpienie klinicznych objawów cukrzycy u tych osób, u których w wyniku zadziałania niezależnych procesów immunologicznych doszło już do uszkodzenia części komórek β trzustki [13–14]. Kolejna obserwacja autorów, dotycząca wzrostu dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę, potwierdza, że był on wyższy

od wzrostu prognozowanego na podstawie wzrostu ich rodziców. Chociaż wraz z postępem choroby tempo wzrostu badanych z cukrzycą stopniowo się obniżało, w 5. stopniu dojrzewania ostatecznie osiągnęli oni wzrost wyższy niż ich docelowy wzrost obliczony na podstawie czynników genetycznych. Także zdrowi rówieśnicy dziewcząt i chłopców chorych na cukrzycę byli wyżsi niż przewidywano w obliczeniach uwzględniających wzrost ich rodziców. Podobne wyniki badań przedstawili też Salerno i wsp. [6]. Mogą one być wyrazem trendu sekularnego, jak również sugerować, iż czynniki genetyczne w tym samym stopniu wpływają na proces wzrastania dzieci i młodzieży zdrowych oraz chorych na cukrzycę. Przypuszczenia takie wysuwa też Holl, uwzględniając wyniki swoich badań klinicznych [5].

Wnioski

Na podstawie wyników badań autorów można stwierdzić, że rozwój somatyczny dzieci chorych na cukrzycę typu 1 zależy nie tylko od wpływu czynników genetycznych, ale również od właściwej podaży insuliny. Najskuteczniejszą metodą jest intensywna insulinoterapia, która zapewnia prawidłowe stężenie IGF-1 i jego białek wiążących. Chorzy na cukrzycę, u których stężenia IGF-1 są obniżone, mogą osiągnąć wzrost w granicach normy dla wieku dzięki substytucji insuliny na poziomie zapewniającym prawidłowe stężenia IGFBP-1, warunkujące odpowiednią bioaktywność IGF-1.

PIŚMIENNICTWO

- Zachrisson I., Brismar K., Hall K., Wallensteen M., Dahlquist G.: Determinants of growth in diabetic pubertal subjects. *Diabetes Care* 1997; 20: 1261–1265.
- Mauras N., Merimee T., Rogol A.D.: Function of the growth hormone-insulin-like growth factor I axis in the profoundly growth-retarded diabetic child: evidence for defective target organ responsiveness in the Mauriac Syndrome. *Metabolism* 1991; 40: 1106–1111.
- Wise J.E., Kolb E.L., Sauder S.E.: Effect of glycemic control on growth velocity in children with IDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 826–830.
- Prochorow M., Rzepka-Górska I., Żółtowski S. i wsp.: The course of sexual development in girls with insulin dependent diabetes in the view of ultrasonographic examinations. *Gin. Pol.* 1993; 64: 232–238.
- Holl R.W., Heinze E., Seifert M., Grabert M., Teller W.M.: Longitudinal analysis of somatic development in paediatric patients with IDDM: genetic influences on height and weight. *Diabetologia* 1994; 37: 925–929.
- Salerno M., Argenziano A., Maio S.D. i wsp.: Pubertal growth, sexual maturation, and final height in children with IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 721–724.
- Hjelt K., Braendholt V., Kamper J., Vestermark S.: Growth in children with diabetes mellitus. *Dan. Med. Bull.* 1983; 30: 28–33.
- Clarke W.L., Vance M.L., Rogol A.D.: Growth and child with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16: 101–106.
- Dziatkowiak H., Ciechanowska M., Wąsikowa R. i wsp.: An increase in the incidence of childhood type 1 diabetes in "three cities", Poland, 1987–1999. *JPEM* 2001; 14: 1035.
- Price D.E., Burden A.C.: Growth of children before onset of diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15: 1393–1395.
- David R., Leslie G., Lo S., Millward B.A., Honour J., Pyke D.A.: Decreased growth velocity before IDDM onset. *Diabetes* 1991; 40: 211–216.
- Songer T.J., LaPorte R.E., Tajima N. i wsp.: Height at diagnosis of insulin dependent diabetes in patients and their non-diabetic family members. *Br. Med. J.* 1986; 292: 1419–1422.
- Bloom L., Persson L.A., Dahlquist G.: A high linear growth is associated with an increased risk of childhood diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35: 528–533.
- Dahlquist G.: The etiology of type 1 diabetes in an epidemiological perspective. *Horm. Res.* 1999; 53: 5.
- Kopczyńska-Sikorska J.: Normy w pediatrii. PZWL, Warszawa 1996; 11–64.
- Wiske P.S., Wentworth S.M., Norton J.A., Epstein S., Johnston C.C.: Evaluation of bone mass and growth in young diabetics. *Metabolism* 1982; 31: 848–854.
- Maes M., Undrewood L.E., Ketelslegers J.M.: Low serum somatomedin-C in insulin-dependent diabetes: evidence for a post-receptor mechanism. *Endocrinology* 1986; 118: 377–382.
- Tan K., Baxter R.: Serum insulin-like growth factor I levels in adult diabetic patients: the effect of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 63: 651–655.
- Baxter R.C., Turtle J.R.: Regulation of hepatic growth hormone receptors by insulin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1978; 84: 350–357.
- Press M., Caprio S., Tamborlane W.V. i wsp.: Pituitary response to growth hormone-releasing hormone in IDDM. Abnormal responses to insulin and hyperglycemia. *Diabetes* 1992; 41: 17–21.
- Holl R.W., Siegler B., Scherbaum W.A., Heinze E.: The serum growth hormone-binding protein is reduced in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 76: 165–167.
- Massa G., Bouillon R., Vanderschueren-Lodeweyck M.: Serum levels of growth hormone-binding protein and insulin-like growth factor I in children and adolescents with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 239–243.
- Radetti G., Paganini C., Antoniazzi F.: Growth hormone-binding proteins, IGF-I and IGF-binding proteins in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm. Res.* 1997; 47: 110–115.
- Mianowska B., Otto-Buczkowska E.: Wpływ hormonu wzrostu na metabolizm glukozy — problemy kliniczne. W: Otto-Buczkowska E. red. *Cukrzyca wieku rozwojowego*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 1999; 195–196.
- Cohen R.M., Abplanalp W.A.: Resistance of growth hormone secretion to somatostatin in men with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes* 1991; 40: 1251–1258.
- Le Roith D.: Insulin-like growth factors. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 633–640.
- Merimee T.J., Zapf J., Froesch E.R.: Insulin-like growth factors. Studies in diabetics with and without retinopathy. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 527–530.
- Chantelau E., Eggert H., Seppel T.: Elevation of serum IGF-1 precedes proliferative diabetic retinopathy in Mauriac's syndrome. *Br. J. Ophthalmol.* 1997; 81: 169–170.
- Rudolf M., Sherwin R., Markowitz R. i wsp.: Effect of intensive insulin treatment on linear growth in the young diabetic patients. *J. Pediatr.* 1982; 101: 333–339.
- Suikkari A.M., Koivisto V.A., Rutanen E.M., Yki-Jarvinen H., Karonen S.L., Seppala M.: Insulin regulates the serum levels of low molecular weight insulin-like growth factor-binding protein. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 66: 266–272.

31. Rogers D.G., Sherman L.D., Gabbay K.H.: Effect of puberty on insulinlike growth factor I and HbA_{1c} in type I diabetes. *Diabetes Care* 1991; 14: 1031–1035.
32. Munoz M.T., Barrios V., Pozo J., Argente J.: Insulin-like growth factor I, its binding proteins 1 and 3, and growth hormone-binding protein in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: clinical implications. *Ped. Res.* 1996; 39: 992–998.
33. Strasser-Vogel B., Blum W.F., Past R. i wsp.: Insulin-like growth factor (IGF)-I and -II and IGF-binding proteins-1, -2, and -3 in children and adolescents with diabetes mellitus: correlation with metabolic control and height attainment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 1207–1213.
34. Blum W.F., Albertsson-Wikland K., Rosberg S., Ranke M.B.: Serum levels of IGF I and IGFBP-3 reflect spontaneous GH secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 76: 1610–1616.